UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1901—1902 N° 483

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

La Strychnine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1902

PAR

Gabriel DELLAS

NOMS DES EXAMINATEURS

MM. MAUREL, O. ✲, ✪ I., *Président.*
SAINT-ANGE, ✪ I.
GUILHEM, ✪ A.
BARDIER, ✪ A.
Assesseurs.

TOULOUSE
IMPRIMERIE SAINT-CYPRIEN
27, ALLÉES DE GARONNE, 27

1902

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546517_0002

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LA STRYCHNINE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1901—1902 N° 483

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

La Strychnine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

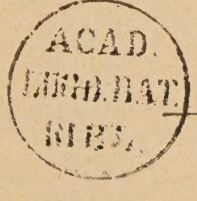
Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1902

PAR

Gabriel DELLAS

NOMS DES EXAMINATEURS

MM. MAUREL, O. ✲, ✪. I., *Président.*
SAINT-ANGE, ✪ I.
GUILHEM, ✪ A.
BARDIER, ✪ A.
Assesseurs.



TOULOUSE
IMPRIMERIE SAINT-CYPRIEN
27, ALLÉES DE GARONNE, 27

1902

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	CAUBET, ✲, ◍ I.
Assesseur		FRÉBAULT, ◍ I.

PROFESSEURS

Anatomie	MM.	CHARPY, ◍ I.
Histologie normale		TOURNEUX, ◍ A.
Physiologie		ABELOUS, ◍ A.
Anatomie pathologique		TAPIE, ◍ I.
Pathologie et Thérapeutique générales		HERRMANN, ◍ I.
Pathologie interne		ANDRÉ, ✲, ◍ I.
Pathologie externe		PÉNIÈRES, ◍ A.
Médecine opératoire		LABÉDA, ◍ I.
Thérapeutique		SAINT-ANGE, ◍ I.
Hygiène		GUIRAUD, ◍ I.
Clinique médicale		CAUBET, ✲, ◍ I.
		MOSSÉ, ✲, ◍ A.
Clinique chirurgicale		JEANNEL, ◍ I.
		CHALOT, ◍ A.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		AUDRY, ◍ A.
Clinique des maladies mentales		RÉMOND, ◍ A.
Pharmacie		DUPUY, ◍ I.
Chimie et Toxicologie		FRÉBAULT, ◍ I.
Matière médicale		BRÆMER, ◍ I.
Histoire Naturelle		LAMIC, ◍ I.

CHARGÉS DE COURS

Anatomie topographique	MM.	SOULIÉ.
Physique		MARIE, ◍ A.
Chimie		ALOY, ◍ A.
Histoire naturelle		SUIS, ◍ A.
Médecine légale		GUILHEM, ◍ A.
Bactériologie		MOREL ◍ A.
Clinique des maladies des enfants		BÉZY, ◍ A.
Clinique obstétricale		AUDEBERT.
Clinique ophthalmologique		FRENKEL
Hydrologie		GARRIGOU, ◍ I.
Pathologie expérimentale		MAUREL, O. ✲, ◍ I.
Cours élémentaire aux sages-femmes		AUDEBERT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie interne et Médecine légale	MM.	MOREL, ◍ A.
		RISPAL.
		FRENKEL.
Chirurgie		BAUBY.
		CESTAN.
Accouchements		AUDEBERT.
Anatomie et Histologie		SOULIÉ
Physiologie		BARDIER, ◍ A.
Chimie		N.
Physique		CLUZET.
Pharmacie		RIBAUT.

Secrétaire de la Faculté ..... M. CHAUDRON, ◍ I.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891.)

A mon Père & à ma Mère

Faible témoignage de reconnaissance.

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur E. Maurel

Officier de la Légion d'Honneur.

Avant-Propos

Ce travail est d'ordre purement expérimental. Il comprend les expériences que nous avons faites, et celles que nous avons vu faire pendant le cours de ce semestre d'été par M. le professeur Maurel.

Bien d'autres travaux, et également dans la voie expérimentale, ont déjà été publiés sur le strychnine, nous n'avons pas cru devoir les utiliser. C'est qu'en effet, ceux que nous avons exposés ont été entrepris dans un but spécial, celui de rechercher dans quel ordre cet alcaloïde agit sur les principaux éléments anatomiques. Or, si déjà les recherches antérieures avaient établi l'action élective de la strychnine pour les cellules excito-motrices de la moelle, ces recherches ne s'étaient que fort peu occupées des autres éléments et ce n'est que bien rarement que nous aurions pu y trouver des renseignements utiles pour le but que nous poursuivons. De plus, nous avons pensé que, pour que ces recherches fussent comparables, il fallait que les expériences fussent toutes faites dans les mêmes conditions, par les mêmes procédés expé-

rimentaux, et qu'elles fussent également toutes inspirées par la même pensée.

Ce travail ne comprend donc que des expériences que nous pourrons appeler personnelles ou du moins inédites.

Il se divisera en deux parties.

Dans la première, après quelques généralités sur la strychnine, nous donons le résumé de toutes nos expériences. C'est celle à laquelle nous attachons le plus d'importance, parcequ'elle est constituée par des faits qui, quelle que soit l'interprétation qu'on leur donne, conservent toujours leur utilité pour la question que nous avons étudiée.

La seconde partie sera consacrée à une série de considérations qui nous paraissent découler des expériences précédentes ; elles en constituent en même temps le résumé et les conclusions.

Nos expériences, nous en sommes persuadé, présentent réellement quelque intérêt et les conclusions qui en découlent ne sont nullement exagérées.

Qu'il nous soit permis avant de commencer ce travail, d'adresser nos remercîments à nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux pour la bienveillance qu'ils nous ont témoignée dans le cours de nos études.

Que M. le professeur Mossé, qui a guidé nos premiers pas dans la carrière médicale, reçoive ici le respectueux hommage de notre reconnaissance.

Que M. le professeur Bardier soit assuré de notre profonde gratitude.

M. le professeur Maurel nous a témoigné le plus vif intérêt pendant la durée de nos études médicales. Il nous a accueilli avec sa bonté habituelle dans son laboratoire et nous a fait profiter de ses longs et nombreux travaux sur la médecine expérimentale ; qu'il reçoive nos plus sincères remercîments pour les précieuses indications qu'il nous a fournies.

C'est pour nous un plaisir de le remercier aujourd'hui publiquement de l'honneur qu'il nous fait en présidant la soutenance de notre thèse.

PREMIÈRE PARTIE

Cette partie, nous l'avons dit, outre quelques généralités sur la strychnine, est consacrée à l'exposé des expériences. Elle comprendra elle-même plusieurs divisions, selon l'animal sur lequel les expériences ont été faites : grenouille, pigeon, lapin, cobaye et enfin en dernier résumé les expériences faites sur notre sang.

Origine de la Strychnine

La strychnine est un alcaloïde découvert en 1818 par Pelletier et Caventou dans la fève de Saint-Ignace et dans la noix vomique, deux plantes de la tribu des Strychnées et des Loganiacées.

Le *Strychnos nux vomica* est un arbuste de la famille des Loganiacées recouvert d'une écorce jau-

nâtre, à feuilles opposées, ovales, aigues, lisses, fleurs petites en cymes terminales, à corolle tribuleuse à 5 lobes, 5 étamines, ovaires à 2 loges avec un volumineux placenta portant de nombreux ovules. Le fruit ressemble à une petite orange avec une enveloppe dure, lisse et une pulpe blanche gélatineuse, dans laquelle on trouve un nombre variable (1-8) de grosses graines. Ces graines sont aplaties, déprimées, gris verdâtre, veloutées, à poils soyeux. L'albumen, corné, amer, se sépare en deux moitiés, entre lesquelles est un embryon droit à cotylédons foliacés.

Le *Strychnos Ignatii* (Fève de Saint-Ignace) de la même famille que le précédent, a le fruit plus gros que celui du *Strychnos nux vomica,* ovoïde, contenant de nombreuses graines brunâtres, irrégulières, dissemblables, ovoïdes oblongues, à facettes dues à une mutuelle compression, les poils y sont rares et caducs.

La strychnine se présente sous forme d'une poudre blanche, en cristaux octaédriques à base rectangulaire, ou prismatiques, quadrilatères, terminés par des pyramides à quatre faces, d'une amertume excessive et sans aucune odeur. Cet alcaloïde est à peine soluble dans l'eau. Un gramme de strychnine exige pour se dissoudre 6.667 grammes d'eau à 10 degrés, et 2.500 grammes d'eau bouillante. La strychnine est anhydre, inaltérable à l'air et infusible. A 315 degrés elle se décompose.

La strychnine se combine avec les acides sulfuri-

que, chlorhydrique, acétique, azotique, phosphorique, oxalique, etc., pour former des sels parfaitement définis, solubles dans l'eau et qu'on pourrait utiliser en médecine. Toutefois, c'est presque uniquement le sulfate de strychnine que l'on prescrit. Il est neutre, cristallisé, soluble dans 10 parties d'eau froide, et renferme plus de 90 pour 100 de strychnine, suivant Pelletier et Caventou, 73 0/0 d'après le Codex.

Les chlorhydrate et nitrate sont neutres également et plus solubles encore; ils renferment aussi plus de strychnine que le sulfate.

Expériences sur la Grenouille

Conditions générales de ces Expériences

Le poids de ces animaux varie de 25 à 70 grammes; mais les poids que nous donnons ont toujours été ramenés au kilogramme d'animal.

L'injection a été faite dans la partie externe des cuisses et intra-musculaire. Le titre des injections a varié de 0 gr. 10 à 0 gr. 001 de sulfate de strychnine pour 10 grammes d'eau distillée.

Après l'expérience, ces animaux ont été conservés à sec dans de vastes bocaux et lavés tous les jours.

Nous diviserons nos expériences en cinq groupes :

1° *Expériences faites avec des doses non convulsivantes ;*

2° *Expériences faites avec des doses convulsivantes non suivies de résolution musculaire ;*

3° *Expériences faites avec des doses convulsivantes suivies de résolution musculaire, de convulsions de retour avec survie ;*

4° *Expériences faites avec des doses convulsivantes suivies de résolution musculaire, de convulsions de retour et entraînant la mort;*

5° *Expériences faites avec des doses convulsivantes suivies de mort pendant la résolution musculaire.*

Doses non convulsivantes

Expérience I

Grenouille, poids 33 grammes.

Dose : 0 gr. 0005 *de strychnine par kilogramme d'animal* (*survie*).

27 décembre 1901, 2 heures 1/2. Injection de 0 gr. 0005 de sulfate de strychnine.

3 heures. Aucun signe d'intoxication, un peu d'engourdissement.

5 heures. Même état. Pas la moindre contracture. L'animal est resté immobile depuis l'injection.

28 décembre, 9 heures matin. Aucun signe d'intoxication. Beaucoup de vivacité.

30 décembre, 9 heures matin. Vivacité normale.

3 janvier 1902. Même état. Beaucoup de vivacité.

Expérience II

Grenouille, poids 50 grammes.

Dose : 0 gr. 0005 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*survie*).

3 février, 2 heures 10. Injection de 0 gr. 0005 de sulfate de strychnine.

7 heures. Pas la moindre tendance à la tétanisation, ni signe d'intoxication.

4 février, 10 heures. Etat normal.

6 février. Même état.

Expérience III

Grenouille, poids 35 grammes.

Dose : 0 gr. 0002 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*sruvie*).

15 juin 1902. Injection de 0 gr. 0002 de sulfate de strychnine.

2 h. 20. — L'excitabilité est exagérée. L'animal saute très haut dans le bocal.

3 heures. Exagération de l'excitabilité, l'animal sursaute quand on le touche.

6 heures. L'animal bondit au moindre contact.

10 heures soir. L'animal saute à chaque contact contre le couvercle.

16 juin 1902. L'excitabilité et la vivacité sont toujours exagérées.

Expérience IV

Grenouille, poids 20 grammes.

Dose : 0 gr. 0001 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*survie*).

15 juin 1902. Injection de 0 gr. 0001 de sulfate de strychnine.

2 heures 20. — Excitabilité exagérée, l'animal se met en crabe quand on le touche. Il saute bien haut dans le bocal.

3 heures. L'excitabilité est augmentée, l'animal se met en crabe au contact.

6 heures. L'animal bondit dans le bocal quand on le touche.

10 heures soir. L'animal saute à chaque instant contre le couvercle.

16 juin, 9 heures matin. L'animal a toujours beaucoup de vivacité, il continue à sauter bien qu'il n'ait reçu que 0 gr. 0001 de sulfate de strychnine.

Conclusions : *Les doses de* 0 gr. 0001 à 0 gr. 0005 *de strychnine sont donc insuffisantes pour provoquer des convulsions ; elles ne font qu'augmenter l'excitabilité.*

Doses convulsivantes

Non suivies de résolution musculaire.

Expérience V

Grenouille, poids 28 grammes.

Dose : 0 gr. 001 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie).*

17 mars 1902, 2 heures. Injection de 0 gr. 001 de sulfate de strychnine.

2 heures 10. Un peu d'agitation, suivie d'un calme complet.

4 heures 30. Tétanisation des membres.

5 heures. Relâchement des muscles.

18 mars. Tétanisation complète.

19 mars. L'animal revient à son état normal.

Expérience VI

Grenouille, poids 60 grammes.

Dose : 0 gr. 002 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie).*

12 mars 1902, 4 heures 10. Injection de 0 gr. 002 de sulfate de strychnine.

4 heures 40. Tétanisation.

8 heures. La tétanisation persiste.

18 mars. Tétanisation au moindre bruit.

19 mars. L'animal est revenu à son état normal.

Expérience VII

Grenouille, poids 30 grammes.

Dose : 0 gr. 002 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie).*

27 décembre 1901, 2 heures 25. Injection de 0 gr. 002 de sulfate de strychnine.

4 heures 50. Contractions violentes, mais pas de contractures.

4 heures 55. Vives contractions au moindre bruit, répétées plusieurs fois et suivies de relâchement musculaire.

5 heures 10. Au moindre bruit, les contractions deviennent de plus en plus énergiques et répétées.

5 heures 25. Contractions spontanées générales, l'animal est dans le décubitus dorsal et y reste.

Chaque attouchement de l'animal provoque une forte contraction.

7 heures soir. Même état.

10 heures 30. Depuis quelques instants, l'animal a des contractions qui paraissent un peu plus lentes, mais ne peut encore se remettre dans sa position normale.

Chaque bruit provoque de nouvelles contractions.

11 heures 20. L'animal reprend sa position normale.

28 décembre 1901. 9 heures matin. L'animal paraît encore engourdi. Il a acquis le sens de l'équilibre. Placé dans le décubitus dorsal, il se remet sur ses pattes.

30 décembre, 9 heures, matin. Un peu d'engourdissement.

3 janvier 1902. Même état.

Expérience VIII

Grenouille, poids 45 grammes.

Dose : 0 gr. 003 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*survie*).

22 décembre 1901, 4 h. 45. Injection de 0 gr. 003 de sulfate de strychnine.

4 heures 50. Aucun signe d'intoxication.

4 heures 55. Agitation.

5 heures 30. L'animal est fortement tétanisé.

7 heures. L'animal a du relâchement musculaire.

23 décembre, 10 heures matin. L'animal a des contractions de tout le corps, mais n'est pas contracturé.

24 décembre, 2 heures. L'animal a du relâchement musculaire, il se contracte au moindre et au simple contact.

25 décembre, 5 heures. Relâchement musculaire.

30 décembre, 9 heures. Un peu d'engourdissement.

3 janvier 1902. Même état.

Expérience IX

Dose : 0 gr. 003 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*survie*).

17 janvier 1902, 4 heures 20. Injection de 0 gr. 003 de sulfate de strychnine.

5 heures. L'animal est en complète tétanisation.

10 heures. Relâchement musculaire, quelques contractions dorsale dues à la tétanisation.

18 janvier, 9 heures, matin. L'animal se tétanise facilement.

19 janvier. L'animal est revenu à son état normal.

20 janvier. Il est très excitable.

25 janvier, 10 heures, matin. Même état, excitation exagérée.

31 janvier. Excitation exagérée.

20 février, 10 heures. Vicacité normale.

26 février. Vivacité normale.

9 mars. Vivacité normale.

Conclusions : *Les doses de* 0 gr. 001 *à* 0 gr. 003 *de sulfate de strychnine sont suffisantes pour produire des convulsions, mais ne mettent pas l'animal en état de résolution musculaire complète, il y a simple relâchement de ses muscles ; pas de convulsions de retour.*

Les animaux ont bien supporté ces doses de 0 gr. 001 *à* 0 gr. 003 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal.*

Doses convulsivantes

Suivies de résolution musculaire, de convulsions de retour avec survie.

Expérience X

Grenouille, poids 40 grammes.

Dose : 0 gr. 005 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie).*

20 décembre 1901, à 2 heures 35. Injection de 0 gr. 005 de sulfate de strychnine.

2 heures 40. Convulsions violentes, perte du sens de l'équilibre.

3 heures. Tétanisation.

3 heures 45. Résolution musculaire.

22 décembre. Résolution musculaire, le moindre attouchement provoque de vives contractions qui durent quelques secondes. (Poids 37 grammes).

23 décembre. L'animal a repris sa position normale.

24 décembre. Encore un peu d'engourdissement, le sens de l'équilibre n'est pas complètement revenu.

25 décembre. Retour du sens de l'équilibre.

30 décembre. L'engourdissement a diminué.

3 janvier 1902. Vivacité normale.

Expérience XI

Grenouille, poids 30 grammes.

Dose : 0 gr. 005 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie).*

17 mars 1902, 1 heure 40. Injection de 0 gr. 005 de sulfate de strychnine.

1 heure 50. Un peu d'agitation, quelques contractions générales suivies de résolution musculaire.

2 heures 5. L'animal est en résolution musculaire.

3 heures. Tétanisation.

4 heures. La tétanisation a cessé, résolution musculaire.

18 mars, 8 heures. Tétanisation complète.

19 mars. La tétanisation a cessé, l'animal est revenu à son état normal.

Expérience XII

Grenouille, poids 25 grammes.

Dose : 0 gr. 01 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie).*

16 décembre 1901, 10 heures 25. Injection de 0 gr. 01 de sulfate de strychnine.

10 heures 25. Agitation, respiration rapide.

10 heures 30. L'agitation continue. Le moindre attouchement provoque des mouvements de tout le corps. Cette expérience répétée plusieurs fois donne toujours le même résultat.

Un attouchement sur le dos fait contracter ses quatre membres, principalement les postérieurs.

10 heures 34. Jusqu'à présent, pas de mouvements convulsifs.

10 heures 36. Contraction de tout le corps.

10 heures 38. Les membres sont restés étendus, ils sont en résolution et facilement ramenés en flexion.

10 heures 40. La sensibilité est très diminuée. Les réflexes sont conservés.

11 heures 40. Quelques mouvements spontanés provoqués par le moindre bruit.

18 décembre, 10 heures, matin. Le moindre mouvement provoque des contractions. Les membres inférieurs sont dans l'extension forcée. L'animal a fortement maigri. Il ne pèse plus que 21 grammes.

2 heures. Les membres postérieurs peuvent être mis en flexion, mais le moindre mouvement provoque des contractions.

19 décembre, 4 heures. L'animal a repris sa position normale, il est encore un peu engourdi.

20 décembre, 2 heures. L'animal revient peu à peu à son état normal.

23 décembre, 2 heures. L'animal va de mieux en mieux.

24 décembre. L'animal a presque sa vivacité normale. Il est remis dans l'eau.

25 décembre, 5 heures. L'animal a sa vivacité normale.

27 décembre, 9 heures, matin. L'animal a sa vivacité normale.

3 janvier 1902. Vivacité normale.

Expérience XIII

Grenouille, poids 25 grammes.

Dose : 0 gr. 01 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie)*.

20 décembre 1901, 2 heures 40. Injection de 0 gr. 01 de sulfate de strychnine.

3 heures. Pas de signes d'intoxication.

3 heures 1. Les contractions survieunent à l'instant même.

3 heures 2. Les contractions surviennent à la moindre excitation, au moindre bruit, en soufflant sur l'animal on les provoque.

22 décembre, 2 heures. L'animal est contracturé d'une manière permanente et le moindre attouchement provoque des convulsions.

23 décembre. L'animal est en état de résolution musculaire.

24 décembre, 2 heures. L'animal a les membres inférieurs fléchis, le moindre mouvement provoque des contractions. Poids 22 grammes.

25 décembre, 2 heures. Perte du sens de l'équilibre, le moindre attouchement provoque des contractions.

27 décembre. L'animal semble reprendre le sens de l'équilibre.

28 décembre. L'animal a des contractions au moindre attouchement.

30 décembre. L'animal revient peu à peu à son état normal.

2 janvier 1902. Vivacité normale.

3 janvier. Même état.

Conclusions : *Les doses de* 0 gr. 005 *à* 0 gr. 01 *de sulfate de strychnine sont suffisantes pour produire des convulsions suivies de résolution musculaire complète, puis de convulsions de retour, mais ces doses ne sont pas assez élevées pour provoquer la mort de l'animal, quoiqu'elles se rapprochent des doses toxiques.*

Doses convulsivantes

Suivies de résolution musculaire, de convulsions de retour et entraînant la mort.

Expérience XIV

Grenouille, poids 30 grammes.

Dose : 0 gr. 03 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

16 décembre 1902, 10 heures, matin. Injection de 0 gr. 03 de sulfate de strychnine.

10 heures 5. Quelques contractions des membres inférieurs.

10 heures 8. Violentes contractions générales, perte du sens de l'équilibre. Dans l'intervalle des contractions, résolution musculaire.

Le réflexe oculaire persiste, et il en est de même de la sensibilité générale, mais elle est moindre. Pas de respiration abdominale.

10 heures 15. Quelques mouvements de respiration abdominale.

10 heures 30. Battements du cœur vus nettement à travers la paroi abdominale, quelques mouvements respiratoires.

10 heures 40. Vingt-quatre battements cardiaques.

10 heures 50. Quelques rares mouvements de déglutition. Vingt battements cardiaques énergiques.

17 décembre, 2 heures. L'animal vit encore, résolution musculaire.

18 décembre. Persistance de la résolution musculaire ; réflexes augmentés ; l'animal a maigri : poids, 24 grammes.

19 décembre. Cet animal qui jusqu'ici était en résolution musculaire complète est maintenant en pleine contraction.

20 décembre. L'état de contraction s'est accentué depuis hier, le moindre attouchement provoque des contractions.

22 décembre, midi. Depuis hier l'animal est en état tétanique, les membres supérieurs sont raidis, les membres inférieurs sont dans l'extension forcée. Le moindre attouchement provoque encore une série de contractions.

23 décembre. L'animal est fortement tétanisé, il répond moins aux excitations.

24 décembre. On peut ramener les membres inférieurs à leur position normale, quoiqu'ils aient une tendance à la tétanisation ; l'animal répond à la moindre excitation.

25 décembre. Résolution musculaire, l'animal qui est très engourdi, répond facilement aux excitations.

26 décembre, 8 heures. L'animal est trouvé mort, le cœur mis à nu ne bat plus, les muscles des membres ne se contractent pas sous l'influence de l'électricité, seuls les muscles du thorax se contractent encore légèrement. Ni l'estomac, ni l'intestin ne se contractent sous l'influence de l'électricité. Les ventricules sont gorgés de sang.

Expérience XV

Grenouille, poids 37 grammes.

Dose : 0 gr. 03 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort) ;*

20 décembre 1901, 4 heures. Injection de 0 gr. 03 de sulfate de strychnine.

4 heures 10. Contraction totale suivie de résolution musculaire.

4 heures 40. Résolution musculaire.

22 décembre. La résolution musculaire continue, mais au moindre attouchement l'animal se contracte.

23 décembre. Au moindre bruit, au moindre attou-

chement, l'animal se contracte; dans l'intervalle il rentre en résolution musculaire, il n'est pas tétanisé.

24 décembre, 2 heures. Les membres inférieurs se laissent fléchir, ils se contractent au toucher. Tendance à la convulsion.

27 décembre, 9 heures matin. L'animal continue à se contracter au moindre bruit ; il a une grande tendance à la tétanisation.

28 décembre, 9 heures 30. Résolution musculaire, quelques contractions au contact, mais peu fortes.

29 décembre, 10 heures matin. L'animal qui vivait encore hier est trouvé mort ce matin. Le cœur est mis à nu. Les ventricules et les oreillettes sont gorgés d'un sang noirâtre.

Expérience XVI

Grenouille, poids 20 grammes.

Dose : 0 gr. 05 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

15 décembre 1901, 3 heures 32. Injection de 0 gr. 05 de sulfate de strychnine.

3 heures 33. Exagération de la sensibilité, l'animal sursaute au moindre bruit. Exagération des réflexes.

3 heures 35. Convulsions : perte du sens de l'équilibre.

3 heures 38. Le moindre bruit provoque une contraction. Cette expérience répétée plusieurs fois donne le même résultat.

5 heures. L'animal est dans le décubitus dorsal.

7 heures. Résolution musculaire complète : battements du cœur vus à travers les téguments mais difficiles à compter.

16 décembre. Encore quelques faibles mouvements de déglutition de temps en temps.

17 décembre. Quelques mouvements de déglutition, un peu d'engourdissement.

18 décembre. L'animal est moins engourdi : il répond à la moindre excitation et a des mouvements qui se rapprochent des convulsions, par moment ses membres sont contracturés. L'animal n'a pas perdu de son poids.

19 décembre. L'animal est trouvé en résolution musculaire.

20 décembre. L'animal est toujours en résolution musculaire et n'a que quelques mouvements de respiration.

21 décembre 10 heures. Depuis qu'il est lavé, l'animal a des contractions spasmodiques au moindre bruit ou au moindre contact.

22 décembre, 2 heures. L'animal a de la tendance à la tétanisation, ses membres inférieurs peuvent être encore fléchis.

23 décembre, 10 heures. L'animal est fortement tétanisé, le moindre attouchement provoque de violentes contractions.

24 décembre, 2 heures. Ses membres inférieurs peuvent être mis en flexion. Contractions au bruit et au contact.

25 décembre. Résolution musculaire complète, réflexes abolis, respiration presque supprimée.

26 décembre. L'animal est mort. Le cœur mis à nu ne bat plus. Ni les membres, ni l'intestin ne se contractent sous l'influence de l'électricité.

Les ventricules sont gorgés d'un sang noirâtre.

Expérience XVII

Grenouille, poids 37 grammes.

Dose : 0 gr. 05 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

32 décembre 1901, 4 heures 20. Injection de 0 gr. 05 de sulfate de strychnine.

4 heures 22. Convulsions tétaniques, les membres se laissent fléchir mais se contractent de nouveau.

4 heures 23. Perte du sens de l'équilibre, l'animal placé dans le décubitus dorsal y reste. Les membres sont facilement ramenés en flexion, présentent de temps en temps quelques secousses, mais ne sont pas tétanisés.

4 heures 25. L'animal est presque insensible aux excitations.

4 heures 40. Pas de réflexe, résolution musculaire complète.

4 heures 50. Même état.

23 décembre, 10 heures, matin. L'animal semble avoir cessé de vivre, pas de mouvements même à l'excitation.

24 décembre, 2 heures. Cet animal qui, depuis hier, n'avait donné aucun signe de vie, étant sans réflexes et sans mouvement respiratoire, a eu ce matin, vers 10 heures, quelques mouvements de respiration ; il en est de même quand on l'excite en ce moment, vers 2 heures.

25 décembre, 4 heures 30. Depuis ce matin, l'animal a quelques réflexes, il respire et est en résolution musculaire.

27 décembre, 9 heures, matin. Résolution musculaire, respiration plus accentuée, l'animal semble devoir revivre.

28 décembre, 9 heures 30, matin. Résolution musculaire, le bruit ne provoque pas de réflexes, pas de contractions, respiration rare et faible.

29 décembre. L'animal vivant hier au soir est trouvé mort ce matin à 8 heures.

Expérience XVIII

Grenouille, poids 15 grammes.

Dose : 0 gr. 05 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

17 mars, 4 heures 6. Injection de 0 gr. 05 de sulfate de strychnine.

4 heures 10. Résolution musculaire complète suivie de quelques contractions tétaniques.

8 heures. La résolution musculaire persiste.

18 mars, 8 heures, matin. Tétanisation.

8 heures, soir. Tétanisation disparue, résolution musculaire.

19 mars, 8 heures, matin. Résolution musculaire complète.

2 heures. L'animal est mort. Le cœur, mis à nu, ne bat plus ; pas de contractions de muscles sous l'influence de l'électricité : *idem* pour l'estomac et l'intestin.

Expérience XIX

Grenouille, poids 15 grammes.

Dose : 0 gr. 05 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

17 mars 1902, 2 heures 40. Injection de 0 gr. 05 de sulfate de strychnine. Presque pas d'agitation.

2 heures 45. L'animal est inerte et en résolution musculaire.

8 heures. Même état.

18 mars, 8 heures, matin. L'animal est complètement tétanisé.

12 heures. La tétanisation persiste.

8 heures. Tétanisation. Résolution musculaire.

19 mars. Résolution complète, à une heure le cœur mis à nu bat encore.

2 heures. Le cœur ne bat plus. Sous l'influence de l'électricité, les muscles se contractent vaguement, il en est de même de l'estomac.

Expérience XX

Grenouille, poids 20 grammes.

Dose : 0 gr. 05 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

15 décembre, 3 heures. Injection de 0 gr. 05 de sulfate de strychnine.

3 heures 5. Pas de mouvements, pas de signes d'intoxication.

3 heures 10. Exagération de la sensibilité.

3 heures 15. Perte du sens de l'équilibre. Secousses convulsives Les membres inférieurs sont en extension forcée.

3 heures 18. Le cœur, mis à nu, bat 30 fois à la minute.

16 décembre. Le cœur se contracte encore 15 fois à la minnte. L'animal est immobile et a toutes les apparences de la mort depuis hier au soir 4 heures. Il est en partie desséché. Les membres et le tronc se contractent énergiquement sous l'influence de l'électricité.

17 décembre, 3 heures. 18 battements cardiaques à la minute. Le cœur cesse de battre vers 5 heures du soir.

Conclusions. — *A la dose de 0 gr. 03 à 0 gr. 05 de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal, nous avons obtenu des convulsions, la résolution muscu-*

laire puis des convulsions de retour, mais les animaux n'ont pu résister à cette forte dose : donc, la dose de 0 gr. 03 à 0 gr. 05 de sulfate de strychnine est mortelle pour la grenouille.

Doses convulsivantes

Suivies de mort pendant la résolution musculaire.

Expérience XXI

Grenouille, poids 20 grammes.

Dose : 0 gr. 10 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

15 décembre 1901, 2 heures 25. Injection de 0 gr. 10 de sulfate de strychnine.

Agitation. Secousses musculaires.

2 heures 35. Perte du sens de l'équilibre, résolution musculaire.

Le cœur mis à nu bat encore 25 fois à la minute.

Encore quelques mouvements spontanés des membres (l'hémorragie de la plaie a déprimé le cœur).

2 heures 50. 20 battements cardiaques, perte complète de la sensibilité et des mouvements des membres.

5 heures 30. Le cœur continue à battre 6 à 8 fois à la minute.

7 heures. Le cœur ne bat plus. Les muscles striés et ceux de l'intestin se contractent encore vigoureusement sous l'influence de l'électricité.

16 décembre, 9 heures, matin. Le cœur ne se contracte plus sous l'influence de l'électricité.

11 heures 30. Les muscles striés et ceux de l'intestin se contractent encore, mais faiblement sous l'influence de l'électricité.

1 heure. Plus rien.

Expérience XXII

Grenouille, poids 20 grammes.

Dose : 0 gr. 10 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

15 décembre 1901, 3 heures 16. Injection de 0 gr. 10 de sulfate de strychnine.

3 heures 17. Agitation.

3 heures 18. Violentes secousses musculaires. L'animal tombe dans le décubitus dorsal.

3 heures 22. Contracture des membres inférieurs.

3 heures 30. Résolution musculaire complète.

3 heures 35. Le cœur mis à nu bat 30 fois à la minute.

5 heures. 24 battements cardiaques à la minute.

7 heures. 15 battements cardiaques à la minute.

16 décembre. Le cœur se contracte encore 15 fois à la minute.

Les muscles striés se contractent énergiquement sous l'influence de l'électricité.

4 heures. Le cœur continue à se contracter, mais faiblement.

7 heures. Le cœur ne bat plus.

Conclusion : *A la dose de 0 gr. 10 de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal, nous avons obtenu des convulsions immédiates suivies de résolution musculaire entraînant la mort de l'animal sans avoir des convulsions de retour.*

Action du Sulfate de Strychnine

Sur le cœur de la Grenouille.

L'action de la strychnine sur le cœur a été suivie dans un certain nombre d'expériences, et il a paru peu influencé, au moins pour les doses thérapeutiques; nous allons nous contenter de donner les deux expériences suivantes.

Expérience XXIII

Grenouille, poids 20 grammes.

15 juin 1902, 2 heures 25. Fixation de la grenouille.

2 heures 30. Battements du cœur vus à travers les téguments, 45 à la minute.

2 heures 45. 48 battements du cœur très nets.

3 heures 25. 36 battements cardiaques.

3 heures 30. Injection de 0 gr. 0002 de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal.

3 heures 35. 39 battements cardiaques.

4 heures. 45 battements.

5 heures 15. 42 battements.

6 heures. 42 battements.

6 heures 15. L'animal est mis en liberté, il saute vigoureusement, son excitabilité est augmentée.

Expérience XXIV

Examen du cœur de la grenouille.

13 avril 1902. Fixation de la grenouille.

2 heures 48. 27 battements du cœur.

3 heures 50. Injection de 0 gr. 0003 de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal.

2 heures 53. Les battements sont plus faibles, moins réguliers, difficiles à compter.

2 heures 56. Même caractère.

3 heures. 21 battements.

3 heures 10. 30 battements.

3 heures 25. 30 battements qui paraissent moins forts qu'avant l'injection.

14 avril, 7 heures, matin. Cet animal qui avait toute sa vivacité hier soir, 7 heures, est trouvé mort ce matin. Une autre grenouille qui avait reçu la même dose de sulfate de strychnine, a conservé toute sa vivacité et n'a même pas eu de tendance à la convulsion.

Conclusion : *Aux doses de 0 gr. 0002 et 0 gr. 0003 de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal, doses simplement thérapeutiques, les battements du cœur sont peu modifiés.*

Expérience XXV

Action du sulfate de strychnine sur la circulation de la grenouille.

La circulation a été examinée sous l'influence des doses non convulsivantes et sous celle des doses convulsivantes ; nous donnons une expérience sur chacune de ces doses.

Grenouille, poids : 20 grammes.

14 avril 1902. Dose : *0 gr. 0002 de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal.*

1 heure 13. Injection de 0 gr. 0002 de sulfate de strychnine.

1 heure 15. Vaso-dilatation manifeste.

1 heure 20. La vaso-constriction a remplacé la vaso-dilatation.

1 heure 30. La vaso-constriction persiste.

Animal mis en liberté.

1 heure 45. Exagération des réflexes.

2 heures. L'animal ne se met pas en crabe ; pas de tendance aux contractions spasmodiques.

3 heures 30. Examinée de nouveau, la circulation se fait bien, plutôt de la vaso-constriction, excitabilité exagérée ; les forces musculaires semblent augmentées ; l'animal saute à 25 cent. de hauteur.

15 avril. Excitabilité exagérée ; l'animal sous l'influence de l'excitation se met en crabe.

17 avril, 9 heures, matin. L'animal n'a pas de convulsions, pas de tendance à la tétanisation.

Injection de 0 gr. 0005 de sulf. de strychnine par kilog. d'animal.

Pas de tendance à la tétanisation.

Conclusion : *Le dose de 0 gr. 0002 de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal produit plutôt de la vaso-constriction, l'excitabilité et les forces musculaires semblent très augmentées, tandis que le cœur paraît peu modifié.*

Expérience XXVI

Grenouille, poids : 15 grammes.

Dose : *0 gr. 01 de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal.*

9 avril 1902, 9 heures 50. Injection de 0 gr. 01 de sulfate de strychnine.

9 heures 53. Légère vaso-dilatation des artères et des veines.

9 heures 55. La vaso-dilatation s'accentue, mais la circulation semble plus active ; quelques contractions, mais peu fortes.

10 heures 10. La vaso-dilatation paraît diminuée.

10 heures 15. La circulation est très active.

10 heures 45. L'animal est mis en liberté ; placé sur le dos, il y reste ; résolution musculaire complète. 35 battements du cœur vus à travers la paroi abdo-

minale ; les réflexes sont bien diminués, presque supprimés.

12 heures 30. 33 battements du cœur, résolution musculaire complète ; quelques réflexes, mais très légers ; quelques mouvements de déglutition.

3 heures. Circulation très active, vaso-dilatation ; les réflexes commencent à revenir, mais la résolution musculaire est toujours complète.

5 heures. Les réflexes sont bien revenus. Des contractions faibles semblent indiquer le retour des convulsions.

10 heures. L'animal est en pleine convulsion de retour.

10 avril, 9 heures matin. Les convulsions continuent au moindre bruit.

10 heures. Examen de la circulation.

Elle se fait de la manière la plus régulière et la plus active quoique l'animal soit en pleine convulsion. Il y a plutôt de la vaso-constriction que de la vaso-dilatation.

12 avril. L'animal se tétanise au moindre contact.

13 avril, 8 heures matin. L'animal ne se tétanise plus, il a repris sa position.

14 avril. L'animal revient de plus en plus à son état normal. Plus de tendance à la tétanisation même quand on l'excite vivement.

Conclusions : *Ces expériences nous conduisent donc aux conclusions suivantes :*

1° *Les doses thérapeutiques produisent de la vaso-constriction ;*

2° *Les doses qui dépassent les convulsions produisent au contraire de la vaso-constriction ;*

3° *Pendant les contractions, la circulation est active et le calibre des vaisseaux est dans un état intermédiaire qui correspond à l'état normal.*

Expérience XXVII

Action de la strychnine sur l'estomac de la grenouille

Grenouille, poids 33 grammes.

Dose : 0 gr. 03 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal.*

28 avril 1902, 2 heures. L'abdomen est ouvert, l'estomac mis au dehors.

Injection de 0 gr. 03 de sulfate de strychnine dans la cavité stomacale.

Contraction énergique de l'estomac.

3 heures. L'abdomen est réuni par deux points de suture.

29 avril, 9 heures matin. L'animal est en pleine tétanisation.

30 avril, 8 heures matin. La tétanisation et les convulsions continuent.

4 heures. L'animal a encore des secousses convulsives.

8 heures. L'animal est trouvé mort ; son corps est en état de raideur cadavérique.

Conclusion : *L'estomac se contracte fortement sous l'influence de la strychnine.*

Expériences sur le Pigeon

Conditions de ces Expériences.

Ces expériences sont peu nombreuses : c'est qu'en effet, il a été facile de trouver la dose minima mortelle, point qui était le but principal.

Le poids des animaux a varié de 350 grammes à 500 grammes, et celui du titre des injections, de 0 gr. 01 à 0 gr. 10 de sulfate de strychnine pour 10 grammes d'eau distillée. Le poids a été ramené au kilogramme d'animal. L'injection a été faite dans les pectoraux.

Doses non convulsivantes

Expérience XXVIII

Pigeon, poids, 350 grammes.

Dose : 0 gr. 001 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie).*

23 décembre 1901, 2 heures 23. Injection de 0 gr. 001 de sulfate de strychnine.

4 heures. Un peu d'agitation. Pas d'intoxication.

24 décembre, 3 heures. Pas d'agitation.

29 décembre. L'animal va bien et n'a pas présenté de signes d'intoxication.

Expérience XXIX

Pigeon, poids, 400 grammes.

Dose : 0 gr. 002 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie).*

27 décembre 1901, 2 heures 58. Injection de 0 gr. 002 de sulfate de strychnine.

3 heures 35. Agitation. Pas de phénomènes d'intoxication.

4 heures 20. L'animal est remis avec les autres pigeons.

28 décembre, 10 heures, matin. L'animal va bien et mange de très bon appétit.

5 janvier 1902. L'animal va bien.

Conclusions : *Les doses de* 0 gr. 001 *et* 0 gr. 002 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal n'ont produit qu'un peu d'agitation sur ces animaux. Elles sont insuffisantes pour provoquer des convulsions.*

Doses convulsivantes

suivies de mort.

Expérience XXX

Pigeon, poids, 450 grammes.

Dose : 0 gr. 003 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

5 janvier 1902, 10 heures 28. Injection de 0 gr. 003 de sulfate de strychnine.

10 heures 29. Agitation.

10 heures 30. Convulsions, tremblements, chute de l'animal qui ne peut plus se tenir sur ses pattes.

10 heures 31. Tremblements, dilatation de la pupille.

10 heures 32. Le tremblement continue mais léger.

10 heures 34. Agitation. Phénomènes de l'agonie. Le contact provoque des contractions, les pattes sont en extension forcée.

10 heures 35. Secousses convulsives, les ongles des pattes sont violemment écartés.

10 heures 36. Nouvelles secousses convulsives de tout le corps, extension forcée des pattes, bruit avec le bec.

10 heures 38. Une forte convulsion. Tremblement des ailes.

10 heures 40. Mort de l'animal.

10 heures 45. Le cœur mis à nu a encore quelques contractions des ventricules.

10 heures 55. Les muscles pectoraux excités par l'électricité ont encore quelques mouvements.

Expérience XXXI

Pigeon, poids 500 grammes.

Dose : 0 gr. 005 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

27 décembre 1901, 2 heures 45. Injection de 0 gr. 005 de sulfate de strychnine. Phénomènes d'intoxication immédiate.

Quelques secousses convulsives.

Mort dans moins de deux minutes.

Conclusion. *Les doses de* 0 gr. 003 *à* 0 gr. 005 *de sulfate de strychnnine ont été suffisantes pour provoquer des convulsions et donner la mort très rapidement.*

Expériences sur le lapin

Conditions de ces expériences sur cet animal. Outre les expériences faites sur l'animal lui-même, nous donnons celles faites sur son sang qui, je pense, seront comparées avec intérêt avec celles faites sur le sang de l'homme. Le poids des animaux a varié de 1500 grammes à 2 kilogrammes. Les doses ont été ramenées au kilogramme d'animal.

Les titres ont varié de 0 gr. 01 à 0 gr. 10 pour 10 grammes d'eau distillée; et les injections ont été faites dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région dorsale.

Doses non convulsivantes

Expérience XXXII

Lapin, poids 1500 grammes.

Dose : 0 gr. 0003 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*survie*).

29 décembre 1901, 3 heures 10. Injection de 0 gr. 0003 de sulfate de strychnine.

3 heures 20. Un peu d'agitation, mais pas de convulsions.

4 heures 30. L'animal est remis dans sa cage. Depuis l'injection, l'animal a de l'agitation, mais pas de convulsions, il paraît affaibli; aujourd'hui, il ne peut se tenir sur ses jambes, mais peu à peu il reprend de la force.

L'animal a survécu.

Conclusion : *La dose de* 0 gr. 0003 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal est insuffisante pour provoquer des convulsions, elle impressionne simplement l'animal en augmentant son excitabilité.*

Doses convulsivantes

mais non mortelles

Expérience XXXIII

Lapin, poids 1.600 grammes.

Dose : 0 gr. 0005 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (survie.)*

25 décembre 1901, 3 heures 20. Injection de 0 gr. 0005 de sulfate de strychnine.

3 heures 33. Agitation sans phénomènes d'intoxication.

3 heures 34. Contraction totale et tremblements. Respiration rapide, 66 à la minute.

3 heures 35. L'animal n'est plus contracturé, pupilles dilatées.

5 heures. L'animal est remis en liberté.

28 décembre, 10 heures, matin. L'animal ne présente plus de signes d'intoxication.

Expérience XXXIV

Lapin, poids 1,700 grammes.

Dose : 0 gr. 0006 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*survie.*)

5 janvier, 4 heures. Injection de 0 gr. 0006 de strychnine.

4 heures 2. Vive agitation.

4 heures 3 Contracture de tout le corps.

4 heures 10. L'animal est détaché et reste immobile sur le plancher, quelques secousses musculaires mais partielles.

4 heures 20. L'animal est placé près du feu.

4 heures 30. L'animal semble mort, mais sous l'influence de la chaleur il revient, insensiblement à la vie.

7 heures. L'animal va de mieux en mieux. Le contact ne provoque pas de contractions, il est même très engourdi, cet engourdissement se prolonge assez longtemps.

20 janvier. L'animal a survécu, il a un peu de diarrhée.

Conclusions : *Les doses de* 0 gr. 0005 à 0 gr. 0006 *sont suffisantes pour provoquer des convulsions, elles approchent les doses mortelles.*

Doses convulsivantes

suivies de mort.

Expérience XXXV

Lapin, poids 1.600 grammes.

Dose : 0 gr. 007 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal (mort).*

5 janvier 1902, 11 heures 22. Injection de 0 gr 0007 de sulfate de strychnine.

11 heures 17. Agitation.

11 heures 20. Contracture totale.

11 heures 21. Violentes secousses convulsives de tout le corps, tremblement des membres qui sont dans l'extension. La tête est fortement renversée en arrière, la queue est relevée sur le dos.

11 heures 23. L'animal ne peut se soutenir.

11 heures 24. Secousses de tout le corps. Phénomènes agoniques, large dilatation des pupilles.

11 heures 26. Encore quelques mouvements.

11 heures 28. Quelques secousses convulsives.

11 heures 30. L'animal est détaché et mis près du feu.

11 heures 33. L'animal que nous avons cru mort, semble revenir un peu à lui-même. Il a des secousses convulsives.

11 heures 45. Le contact provoque de faibles convulsions après lesquelles il est abattu.

11 heures 48. L'animal qui allait mieux a eu une convulsion au moment de sa mise en cage.

Il reste sans mouvement. Résolution musculaire.

12 heures 46. L'animal est trouvé mort.

Expérience XXXVI

Lapin, poids 2 kilogrammes.

Dose : 0 gr. 001 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*mort*).

23 décembre 1901, 1 heure 52. Injection de 0 gr. 001 de sulfate de strychnine.

1 heure 57. Violentes secousses convulsives pendant une minute.

1 heure 58. Cris.

1 heure 59. Soixante-dix respirations à la minute.

2 heures. Nouvelle poussée de secousses convulsives. Tremblements.

2 heures 02. Diminution de l'excitabilité. La vasodilatation des oreilles diminue.

2 heures 06. Quatre-vingt-dix respirations. L'animal n'est pas contracturé.

2 heures 07. Encore quelques secousses convulsives, mais moins fortes que les premières.

2 heures 10. Violente contracture de tout le corps suivie de résolution musculaire.

2 heures 15. Arrêt de la respiration. Quelques mouvements agoniques, puis la mort de l'animal.

Le cœur mis à nu dix minutes après l'arrêt de la respiration ne battait plus.

Conclusions : *Les doses de* 0 gr. 0007 à 001 gr. *de strychnine par kilogramme d'animal sont suffisantes pour amener des convulsions et donner la mort de l'animal en moins de deux heures.*

Expérience XXXVII

Action de la strychnine sur le sang du lapin dans la proportion de 0 gr. 001 *pour* 100 gr. *de sang.*

27 avril 1902. Cette expérience est faite par le procédé de l'immersion. Voir : Archives de médecine expérimentale, mars 1895.

1 heure 5. Immersion dans un bain à 38°.

Champ d'expérience. Les leucocytes sont peu nombreux. Ceux qui existent ont leurs déplacements normaux.

Champ témoin. Déplacements normaux.

1 heure 50. *Champ d'expérience.* Les déplacements

des leucocytes s'effectuent avec leur activité ordinaire, les hématies sont normales.

2 heures 15. Même observation, la préparation est mise à l'étuve.

3 heures 30. *Champ d'expérience.* Les globules rouges sont fortement altérés, mais les leucocytes ont encore leurs déplacements.

Champ témoin. Les globules rouges sont également altérés, moins toutefois que ceux du champ d'expérience.

Expérience XXXVIII

Action du sulfate de strychnine sur le sang du lapin à la dose de 0 gr. 005 *pour* 100 gr. *de sang.*

2 heures 36. Immersion à 37°.

2 heures 50. *Champ d'expérience.* Les déplacements continuent, un peu de tendance à la forme sphérique. Hématies normales.

3 heures 30. 36°. Quelques leucocytes sont sphériques et même quelques-uns ont déjà perdu leur adhérence.

4 heures. L'expérience est suspendue.

Conclusions sur le sang du lapin :

Ces deux expériences conduisent donc à ces deux conclusions :

1° *La strychnine à la dose de* 0 gr. 05 *tue les leucocytes de* 100 grammes *de sang dans une heure environ, mais ces éléments résistent au moins 2 heures 1/2 à la dose de* 0 gr. 001.

2° *Cette dose étant rapidement mortelle pour l'animal, il devient probable que si ces éléments jouent un certain rôle dans son intoxication, ce n'est que pour les doses qui dépassent sensiblement les minima mortelles.*

Action du sulfate de strychnine sur les éléments figurés de notre sang (1).

Expérience XXXIX

Action de la strychnine en solution saturée.

14 décembre 1890. 1° Trituration de 3 milligrammes de sulfate de strychnine avec assez peu d'eau distillée pour que la solution reste incomplète ;

2° Un des côtés d'une *lame à deux champs* est couvert de ce mélange, dont l'excès est enlevé avec du papier buvard ; puis, il est évaporé par l'agitation ;

3° Du sang pris sur le pouce d'un adulte est placé séparément sur chacun des deux champs, puis recouvert par une lamelle et encellulé à la paraffine ;

4° La lame et la lamelle ont été chauffées à 35° ;

5° Toutes ces manipulations sont faites le plus ra-

(1) *Recherches expérimentales sur les leucocytes* de M. le Docteur E. Maurel. Cinquième fascicule, 1892, page 12 et suivantes.

pidement possible, et la préparation, disposée sur le microscope, est immergée à neuf heures du matin dans un bain à 35°.

9 h. 5. 35°. C'est cinq minutes après seulement que je fais la première observation.

Dans le champ témoin, les leucocytes ont des déplacements des plus actifs.

Dans le champ d'expérience, au contraire, je ne constate aucun déplacement. Les leucocytes ne présentent plus que des déformations.

9 heures 10. Mêmes constatations pour les deux champs.

9 heures 20. 38° dans le champ témoin, les leucocytes ont des déplacements des plus actifs, et les hématies sont intactes.

Dans le champ d'expérience, les leucocytes sont immobiles et sphériques ; mais beaucoup sont adhérents. Quant aux hématies, elles sont pour la plupart déformées, au moins amibiformes, sinon crênelées.

9 heures 30. Mêmes observations pour les deux champs.

Les leucocytes du champ d'expérience restent immobiles, quoique la température ait été portée à 39°.

9 heures 50. 38°, il en est de même à 9 heures 50, à 10 heures 30 et à 10 heures 45, 37°, moment où je place l'appareil dans l'étuve, 39°.

1 heure 45. 34°, à 1 heure 45, tous les leucocytes sont immobiles, quoique la température ne soit descendue qu'à 34°. Cette mort rapide des leucocytes du champ témoin reste pour moi sans explication, à

moins que le poison très soluble ne se soit diffusé de proche en proche du champ d'expérience dans le champ témoin, en suivant la mince couche du liquide qui se dépose sous la lamelle au niveau de la rainure.

Conclusions : *Il ne résulte pas moins de cette expérience que, sous l'influence du sulfate de strychnine, toute trace de vie de la part des leucocytes a rapidement disparu. Ils avaient déjà succombé pour la plupart 5 minutes après leur contact avec ce poison. Ceux du champ témoin, au contraire, ont conservé toute leur activité au moins jusqu'à 10 heures 55, soit pendant 2 heures environ.*

Expérience XL

Action du sulfate de strychnine dans la proportion de 0,10 pour 100 grammes de sang.

20 août 1891, 7 heures 30. 37°, immersion.

7 heures 31. 35° 5, la température tombe à 35° 5, mais je la fais aussitôt remonter à 37° à 7 heures 34.

7 heures 35. 37°, l'examen du champ témoin me fait constater des déplacements des plus actifs.

7 heures 35. 37°, au contraire, dans le champ d'expérience, les leucocytes sons sans mouvements. A peine quelques-uns (1 sur 20 environ) ont encore de légères déformations sur place.

7 heures 45. 36° 5, mêmes observations pour les deux champs témoins.

8 heures 30. 36°5. *Champ d'expérience.* Tous les leucocytes sont sphériques, immobiles, et ont perdu leur adhérence. Hématies intactes.

Champ témoin. Mouvements des plus actifs.

8 heures 50. 37° 3. Même observation pour les deux champs.

10 heures 45. 35°. L'appareil est mis à l'étuve.

10 heures 50. 37°. *Champ d'expérience.* Aucun déplacement des leucocytes. Les hématies sont amibiliformes.

Champ témoin. Déplacements toujours rapides des leucocytes. Mêmes déformations des hématies.

11 heures 15. 36°5. Mêmes observations.

2 heures 5. 35°5. *Champ d'expérience.* Les leucocytes sont toujours immobiles.

2 heures 10. 37°. Presque toutes les hématies sont déformées.

Champ témoin. Les déplacements des leucocytes continuent avec la même activité qu'au début de l'expérience; les déformations des hématies sont les mêmes que dans le champ d'expérience.

2 heures 15. 37°. Même observation pour les deux champs.

L'expérience est suspendue.

Conclusion : *A cette dose de* 0 gr. 10 *pour* 100 gr. *de sang, la mort des leucocytes de l'homme est instantanée. Elle était générale moins de 10 minutes après le contact de cet agent.*

Expérience XLI

Action du sulfate de strychnine dans la proportion de 0 gr. 05 *pour* 100 gr. *de sang.*

23 août 1891. 8 heures 57. 36°. Immersions.

8 heures 59. 36°5. Deux minutes après, je puis constater que, déjà, tous les leucocytes du champ d'expérience sont privés de mouvements. Ils sont sphériques et granuleux. La plupart ont même perdu leur adhérence. A peine 1 sur 20 présente encore quelques déformations sur place.

Dans le champ témoin, au contraire, les déplacements sont des plus manifestes. Quant aux hématies, elles ont conservé leur forme normale dans les deux champs.

9 h. 10. 37°. Les quelques déformations sur place qui existaient encore, ont disparu ; et, dès lors, toute trace de vie cesse dans le champ d'expérience. Je puis m'en assurer jusqu'à 11 heures, moment où je mets l'appareil à l'étuve.

Dans le champ témoin, au contraire, les déplacements continuent avec la même rapidité qu'au début.

3 heures 5. 36°5. Même état. Hématies intactes dans les deux champs. L'expérience est suspendue.

Conclusion : *Cette faible dose de* 0 gr. 05 *de strychnine est suffisante pour tuer les leucocytes de* 100 gr. *de sang.*

Expérience XLII

Action du sulfate de strychnine dans la proportion de 0 gr. 02 pour 100 grammes de sang.

22 août 1891, 4 heures 50. 35°. Immersion.

4 heures 53. 34°. Le bain est tombé à 34°. Les leucocytes du champ d'expérience sont sphériques et immobiles, à peine quelques-uns présentent de légères déformations. Dans le champ témoin, déplacements assez rapides.

5 heures 10. 33°. Même état.

5 heures 15. 39°5. A partir de 5 heures 10, j'élève la température jusqu'à 39°5, puis elle descend à 38°5 à 5 heures 20.

5 heures 20. De nombreux leucocytes du champ d'expérience ont repris leurs mouvements, mais avec moins d'énergie que ceux du champ témoin.

5 heures 30. 37°5. Les déplacements des leucocytes continuent. Il semble que cette dose de toxique serait suffisante pour immobiliser nos leucocytes à la température de 34 et 33°, tandis qu'elle ne le serait pas à celles de 37°5 à 39°5.

Voulant alors me rendre compte de l'influence de ces températures, je laisse de nouveau le bain descendre à 34° et même à 33° et, malgré cet abaissement, je puis m'assurer que, cette fois, les déplacements continuent dans les deux champs. On peut conclure que ces éléments pourraient s'habituer aux températures de 34 et 33°.

6 heures 20. 37°8. Ces faits constatés, j'élève de nouveau la température au-dessous de 37°, et je suis la proportion jusqu'à 6 heures 45, sans que les déplacements du champ A diminuent.

8 heures 30. 35°. La préparation est mise à l'étuve en ce moment, mais je l'examine de nouveau à 11 heures. 34°. 8 heures 30, et à 11 heures du soir. Or, dès le premier de ces examens, je constate que si les déplacements continuent dans le champ d'expérience, la différence qui existait déjà avec le champ témoin s'est accentuée, et je trouve cette différence encore plus marquée dans le second.

En ce moment, c'est-à-dire six heures environ après le début de l'expérience, les déplacements persistent bien dans le champ d'expérience, mais ils n'ont guère lieu que par des déformations très lentes, et même des leucocytes assez nombreux n'ont plus que des déformations sur place.

23 août. 8 heures 15. 33° En ce moment, dans le champ d'expérience, il n'existe plus ni déplacement ni déformation. Les leucocytes sont nombreux. La plupart sont cependant sphériques et assez granuleux.

On voit qu'ils ont été arrêtés dans leur évolution. Leur aspect rappelle exactement celui des leucocytes brusquement tués par le sulfate de strychnine. Les hématies sont très déformées sur certains points de la préparation, sans que j'ai pu trouver la cause de cette différence.

Dans le champ témoin.

Les leucocytes sont moins nombreux que la veille.

Beaucoup, en effet, ont achevé leur évolution. On n'en trouve pas qui aient l'aspect de ceux du champ d'expérience. Ceux qui existent, au contraire, sont étalés, et contiennent des corps roses. En outre, un certain nombre ont conservé leurs mouvements.

Les hématies sont, en général, mieux conservées que dans l'autre champ.

8 h. 40. 33° L'expérience est suspendue.

Conclusion : *Il se dégage donc de cette expérience : Que si cette dose de sulfate de strychnine a permis à nos leucocytes de survivre pendant quelques heures, d'abord elle a diminué leur activité presque dès le début, et qu'ensuite, elle a sûrement abrégé leur existence. Cette dose doit donc être considérée comme étant sur les limites de celles qui sont toxiques pour ces éléments.*

Conclusions générales *sur le sang de l'homme.*

Dans ces quatre expériences, on doit donc conclure :

1° *Qu'à doses même assez faibles, le sulfate de strychnine tue nos leucocytes* ;

2° *Que les doses limites de sa toxicité pour ces éléments se rapprochent de celles qui sont toxiques pour nous.*

Expériences sur le Cobaye

Conditions de ces expériences

Ce groupe ne comprend que trois expériences. Elles n'ont d'autre but que de donner les doses minima mortelles.

Le poids de ces animaux a varié de 400 grammes à 700 grammes.

Les titres ont été de 0 gr. 10 pour 10 grammes d'eau distillée.

L'injection a été faite dans le tissu cellulaire de la région dorsale.

Doses non convulsivantes.

Expérience XLIII

Cobaye, poids 400 grammes.

Dose : 0 gr. 001 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*survie*).

28 avril 1902, 9 heures, matin. Injection de 0 gr. 001 de sulfate de strychnine.

10 heures 30. Pas d'exagération de l'excitabilité, pas de tendance à la convulsion.

1 heure 40. Pas de signe d'intoxication.

Expérience XLIV

Cobaye, poids 700 grammes.

Dose : 0 gr. 005 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*survie*).

28 avril 1902, 12 heures 35. Injection de 0 gr. 005 de sulfate de strychnine.

1 heure 40. Cet animal n'a pas montré de signes d'intoxication.

Conclusions : *Les doses de* 0 gr. 001 *à* 0 gr. 005 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal n'ont provoqué aucune convulsion; les animaux ont survécu.*

Doses convulsivantes

suivies de mort

Expérience XLV

Cobaye, poids 500 grammes.

Dose : 0 gr. 01 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal* (*mort*).

15 juin 1902, 1 heure 50. Injection de 0 gr. 01 de sulfate de strychnine.

1 heure 54. L'animal est déjà en pleine convulsion.

Perte du sens de l'équilibre ; mis sur le dos, il y reste. Il se tétanise au moindre contact, au moindre bruit.

2 heures. Les convulsions continuent.

2 heures 10. Les convulsions et les secousses tétaniques continuent.

Dans l'intervalle, l'animal est en résolution musculaire.

2 heures 15. Résolution musculaire complète, l'animal paraît mort.

2 heures 20. L'animal est mort.

Conclusion. *La dose de* 0 gr. 01 *de sulfate de strychnine par kilogramme d'animal provoque des convulsions et donne la mort en moins d'une heure.*

DEUXIÈME PARTIE

Conditions générales

Les points sur lesquels nous croyons utile d'appeler l'attention sont les suivants :

1° *Doses minima mortelles ;*

2° *Action sur la circulation périphérique et sur le cœur à dose thérapeutique ;*

3° *Ordre de sensibilité et de toxicité ;*

4° *Différence de causes de la mort chez la grenouille et chez les animaux à sang chaud ;*

5° *Explication des convulsions de retour observées chez la grenouille ;*

6° *Enfin rapport entre l'ordre de sensibilité des éléments anatomiques et les applications thérapeutiques.*

Fixation des doses de sulfate de Strychnine minima

Mortelles pour certains vertébrés

1° Les doses minima mortelles de sulfate de strychnine peuvent être fixées à 0 gr. 02 pour la grenouille, à 0 gr. 0003 pour le pigeon, à 0 gr. 0007 pour le lapin et à 0 gr. 01 pour le cobaye.

2° Les expériences faites dans le but de connaître les effets thérapeutiques de la strychnine doivent rester sensiblement au dessous de ces doses.

3° Et, au contraire, ces doses et celles au-dessus doivent servir à l'étude de son intoxication.

Fixation des doses minima mortelles

Comme on l'a vu dans ces expériences, nous avons employé le sulfate de strychnine chez la *grenouille*, le *pigeon*, le *lapin*, le *cobaye*. Les résultats ont été les suivants :

1° *Pour la Grenouille.* L'injection a été faite dans la partie externe des cuisses et intra-musculaire.

Le titre des injections a varié de 0 gr. 001 à 0 gr. 10 pour 10 grammes d'eau distillée.

Le poids de ces animaux varie de 20 à 60 grammes.

En ramenant ces poids au kilogramme, nous avons employé successivement les doses suivantes : 0 gr. 0001 ; 0 gr. 0002 ; 0 gr. 0003 ; 0 gr. 0005 ; 0 gr. 001 ; 0 gr. 002 ; 0 gr. 003 ; 0 gr. 005 ; 0 gr. 01 ; 0 gr. 02 ; 0 gr. 03 ; 0 gr. 05 ; 0 gr. 10 ; 0 gr. 15.

1° Les doses de 0 gr. 0001 à 0 gr. 0005 ont augmenté l'excitabilité, mais n'ont pas produit de convulsions. Ce sont donc pour la grenouille les doses thérapeutiques.

2° Les doses de 0 gr. 001 à 0 gr. 003 ont toujours produit des convulsions, mais l'animal a survécu.

3° Les doses de 0 gr. 005 à 0 gr. 01 ont produit des convulsions, suivies rapidement d'une période de résolution musculaire complète après laquelle les convulsions ont reparu (convulsions de retour). L'animal a survécu.

4° Les doses de 0 gr. 02 à 0 gr. 05 par kilogramme ont produit comme les précédentes des convulsions, puis la résolution musculaire et aussi des convulsions de retour, mais l'animal est mort ;

5° Enfin, les doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 ont produit des convulsions suivies d'une résolution musculaire complète pendant laquelle l'animal a succombé. Avec ces doses, il n'y a pas eu de *convulsions de retour.*

On peut donc diviser ces doses ainsi qu'il suit :

1° Jusqu'à 0 gr. 0005 par kilogramme, pas de convulsions (survie) ;

2° De 0,001 à 0 03 = convulsions, pas de résolution musculaire (survie) ;

3° De 0 gr. 005 à 0 gr. 01 = convulsions, résolution musculaire, convulsions de retour (survie) ;

4° De 0 gr. 02 à 0 gr. 05. Convulsions, résolution musculaire, convulsions de retour (mort) ;

5° De 0 gr. 10 à 0 gr. 15. Convulsions, résolution musculaire (mort).

Conclusion : *Il faut donc considérer les doses de* 0 gr. 02 *par kilogramme d'animal, comme étant approximativement les doses minima mortelles.*

2° *Pour le pigeon.* — Sur cet animal nous avons expérimenté les doses de 0 gr. 005 — 0 gr. 001 — 0 gr. 002 — 0 gr. 003 — 0 gr. 005 par kilogramme.

Le poids des animaux a varié de 350 à 500 grammes et celui du titre des injections de 0 gr. 01 à 0 gr. 10 de sulfate de strychnine pour 10 grammes d'eau distillée. Le poids a été ramené au kilogramme d'animal. L'injection a été faite dans les pectoraux.

Les résultats ont été les suivants :

1° Les doses de 0 gr. 0005 à 0 gr. 002 n'ont fait qu'augmenter l'excitabilité de l'animal ;

2° Les doses de 0 gr. 003 à 0 gr. 005 ont produit des convulsions et l'animal a rapidement succombé.

Pour cet animal, les doses convulsivantes avec survie sont difficiles à observer.

Conclusion : *On peut donc considérer les doses de* 0 gr. 002 *comme étant les doses minima mortelles.*

3° *Lapin.* — Sur cet animal, nous avons expérimenté les doses de 0 gr. 0003, 0 gr. 0005, 0 gr. 0006, 0 gr. 0007, 0 gr. 001 par kilog.

L'injection a été faite dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région dorsale : le titre a été de 0 gr. 10 pour 10 grammes d'eau distillée.

Le poids des animaux a varié de 1500 grammes à 2 kilogs.

Les résultats ont été les suivants :

1° La dose de 0 gr. 0003 n'a produit qu'un peu d'exagération de l'excitabilité ;

2° Les doses de 0 gr. 0005 et 0 gr. 0006 ont produit des convulsions légères, mais l'animal a survécu ;

3° Les doses de 0 gr. 0007 à 0 gr. 001 ont tué l'animal après de fortes convulsions.

Conclusion : *Les doses minima mortelles pour le lapin sont donc dans les environs de 0 gr. 0007 par kilogramme d'animal.*

4° *Cobaye.* Sur cet animal, nous avons expérimenté les doses de 0 gr. 001, 0 gr. 005 et 0 gr. 01.

Le poids de ces animaux a varié de 400 à 700 grammes.

Les titres ont été de 0 gr. 10 pour 10 grammes d'eau distillée.

L'injection a été faite dans le tissu cellulaire de la région dorsale.

Les résultats ont été les suivants :

Les doses de 0 gr. 001 à 0 gr. 005 n'ont provoqué aucune convulsion et l'animal a survécu.

La dose de 0 gr. 01 a tué l'animal en moins d'une heure.

Conclusion : La dose minima mortelle ne peut être que dans les environs de 0 gr. 005 à 0 gr. 01.

Conclusions générales : Les doses minima mortelles, par kilogramme d'animal, sont les suivantes :

1° *Pour la grenouille*, 0 gr. 02 ; *pour le lapin*, 0 gr. 0007 ; *pour le pigeon*, 0 gr. 003 ; *pour le cobaye*, 0 gr. 01.

2° Si nous voulons étudier les effets thérapeutiques de la strychnine, nous ne devons pas dépasser les doses suivantes :

Pour la grenouille, 0 gr. 0005 ; *pour le pigeon*, 0 gr. 002 ; *pour le lapin*, 0 gr. 0005 ; *pour le coabye*, 0 gr. 005.

3° Pour la grenouille et le lapin, nous pouvons fixer les doses convulsivantes ; il n'en est pas de même pour le pigeon et le cobaye.

4° Ne donner de doses convulsivantes que pour étudier les effets toxiques.

Action du sulfate de Strychnine à dose thérapeutique

sur le cœur et sur la circulation périphérique chez la grenouille.

Dans nos premières expériences, nous avons démontré que la dose de 0 gr. 01 de sulfate de strychnine provoquait des convulsions, et que la dose de 0 gr. 0005 était insuffisante pour les produire. Aussi, veut-on obtenir des effets thérapeutiques, il ne faut pas dépasser ces doses.

Nous allons étudier son action sur le cœur et les vaisseaux de la périphérie en commençant par ces derniers.

Action de la strychnine sur les vaisseaux de la périphérie.

Plaçons une membrane interdigitale sous le microscope et après avoir examiné que la circulation se fait régulièrement, cherchons un point de cette membrane sur lequel se voient des artères, des veines et des capillaires. Immédiatement injectons dans la

cuisse opposée du sulfate de strychnine à la dose de 0 gr. 0002 par kilogramme. Pendant cinq minutes nous voyons de la vaso-dilatation qui est presque aussitôt remplacée par de la vaso-constriction ; deux heures après, cette vaso-constriction est encore des plus nettes.

A ce moment l'animal est mis en liberté.

L'excitabilité et la force musculaire sont augmentées.

Le lendemain matin, vers les 10 heures, nous constatons que l'excitabilité et la force musculaire n'ont pas diminué. Pas la moindre tendance à la convulsion.

Cette expérience démontre donc que les doses thérapeutiques provoquent de la vaso-constriction, ainsi qu'une augmentation de l'excitabilité et de la force musculaire.

D'autres expériences faites avec les doses de 0 gr. 0001 et 0 gr. 0003 sont venues confirmer la première expérience. Toutefois, avec la dose de 0 gr. 0001 la vaso-constriction n'est pas très pronocée.

Avec la dose de 0 gr. 01 de sulfate de strychnine, dose qui n'est que convulsivante, les résultats sont les suivants :

La circulation se faisant régulièrement, injectons dans l'autre cuisse du sulfate de strychnine à la dose de 0 gr. 01. Immédiatement nous voyons de la vaso-dilatation qui semble devoir persister. L'animal mis en liberté est en résolution musculaire et y reste pendant cinq heures. Examinant de nouveau la cir-

culation, nous constatons de la vaso-dilatation.

Les réflexes commencent à revenir; cinq heures après, convulsions de retour.

Le lendemain, les convulsions persistent, la circulation se fait très bien, mais la vaso-dilatation semble avoir fait place à la vaso-constriction. D'après ces expériences, nous voyons donc qu'avec des doses toxiques il y a de la vaso-dilatation, tandis qu'avec ces doses non convulsivantes nous obtenons de la vaso-constriction.

Action de la strychnine sur le cœur.

Fixons une grenouille dans le décubitus dorsal ; après quelques instants de repos nous comptons les battements du cœur. Ceux-ci qui étaient de 48 sont tombés à 36. Injectons une dose de 0 gr. 0002 de sulfate de strychnine.

Cinq minutes après nous en comptons 39 ; 25 minutes plus tard, 45; puis, l'heure suivante, 42, et deux heures après l'injection, les battements sont revenus à 39.

Dans une autre expérience, avec une dose de 0 gr. 0003, nous obtenons à peu près les mêmes résultats, seules l'excitabilité et la force musulaire sont augmentées.

Avec des doses mortelles de sulfate de strychnine, les battements du cœur sont augmentés.

Ces expériences nous conduisent donc aux conclusions suivantes :

1° Les doses thérapeutiques de strychnine exercent une action sur les vaisseaux de la periphérie et cette action se traduit par de la vaso-constriction.

2° Les doses mortelles, au contraire, semblent produire de la vaso-dilatation.

3° Pendant les convulsions, la cellule des vaisseaux est peu modifiée.

4° Pendant l'excitabilité, les modifications qui se passent du côté de la circulation sont moins marquées que pendant la contractilité.

5° Les doses thérapeutiques semblent n'exercer qu'une action bien faible sur le cœur.

6° Enfin, chez la grenouille, les doses toxiques exercent, au contraire, une action marquée sur le cœur ; elles augmentent la fréquence des battements et leur énergie.

Ordre de sensibilité et de toxicité

des principaux éléments anatomiques.

Ainsi que l'a fait M. le Professeur Maurel dans quelques-uns de ces travaux et dans le cours de ce semestre, nous désignerons sous le nom d'*ordre de sensibilité*, celui dans lequel les divers éléments anatomiques sont impressionnés ; et sous le nom d'*ordre de toxicité* celui dans lequel ces mêmes éléments perdent leurs fonctions.

En rapprochant ces diverses expériences qui se complètent les unes les autres, nous croyons pouvoir placer les éléments anatomiques sur lesquels ont porté nos observations dans l'ordre suivant :

Pour l'ordre de toxicité : 1° Cellules excito-motrices de la moelle, nerfs sensitifs et sensoriels, nerf moteur, fibre striée, fibres lisse et et cardiaque, éléments figurés du sang ;

2° Les doses non convulsivantes, c'est-à-dire thérapeutiques, nous ont paru insuffisantes pour atteindre la fibre cardiaque et les éléments figurés du sang, mais elles peuvent, à des degrés divers, exercer leur action sur tous les autres éléments ;

3° A ces doses, la strychnine exalte la fonction de

tous les éléments anatomiques sur lesquels elle exerce son action et il en résulte une exagération de la contractibilité musculaire ;

4° A cette exagération de l'excitabilité, il faut joindre une exagération de la contractibilité musculaire ;

5° La fibre lisse nous paraît être la dernière atteinte par les doses thérapeutiques, du moins comme action générale, mais elle l'est.

Ordre de toxicité. — En employant les diverses doses, depuis celles qui sont seulement convulsivantes jusqu'à celles qui tuent rapidement l'animal, on a pu constater que les divers éléments anatomiques perdent leurs fonctions dans l'ordre suivant :

Le nerf moteur, la fibre striée, les nerfs sensitifs et sensoriels, la fibre cardiaque, les cellules excito-motrices de la moelle, la fibre lisse et les éléments figurés du sang.

Il nous paraît évident que jusqu'à la convulsion et celle-ci comprise, ces divers éléments anatomiques conservent leur fonction.

Il en est au moins sûrement ainsi du nerf sensitif, de la cellule excito-motrice, du nerf moteur et de la fibre striée, dont la fonction est indispensable à la production de la convulsion ; et aussi du cœur dont les battements continuent encore un certain temps après la mort de ces animaux à sang chaud. Quant aux éléments figurés du sang, on peut se convaincre facilement qu'ils ont conservé leurs caractères nor-

maux sous l'influence des doses minima mortelles. Pendant les convulsions, la fonction de ces divers éléments n'est donc pas diminuée ; elle est plutôt augmentée, et remarquons-le, c'est pendant cette période que succombent les animaux à sang chaud, pigeon, lapin et cobaye.

Pour les grenouilles il en est autrement, aux convulsions succèdent, sous l'influence de certaines doses, une résolution musculaire complète qui peut se prolonger pendant plusieurs jours. L'animal ne répond plus aux excitations, il est sans mouvement volontaire, le cœur toutefois bat régulièrement.

A quoi est due cette absence de mouvements ?

Si avant d'injecter la strychnine on a soin de lier fortement une cuisse à sa racine en dégageant le sciatique, l'expérience paraîtra évidente. Lorsqu'en effet l'animal, après avoir passé par la période de convulsions, est tombé dans la résolution musculaire, si on excite un point quelconques du tronc, on voit la patte isolée seule se contracter.

Cette expérience si simple établit donc que la *sensibilité* des parties de l'animal qui sont sans mouvements n'est pas perdue, puisque l'excitation a pu provoquer une contracture du membre isolé et qu'il en est de même de la moelle. Quant aux muscles des parties sans mouvements, l'excitation électrique produits des contractions très énergiques, ils n'ont donc rien perdu de leur contractibilité.

Il faut donc conclure que, si ces parties ne répon-

dent pas à l'excitation, c'est que le nerf moteur a perdu ses fonctions.

Si les doses sont plus élevées, la fibre striée et le nerf sensitif à leur tour, voient leur fonction diminuer, et déjà ils l'ont presque tout à fait perdue quand la fibre cardiaque fonctionne encore rapidement et que la fibre lisse jouit encore de toute sa contractibilité.

De ce qui précède on peut donc conclure que pour la strychnine, l'ordre de toxicité diffère de l'ordre de sensibilité :

1° A dose thérapeutique, c'est-à-dire non convulsivante, la cellule excito-motrice de la moelle est atteinte la première, puis viennent progressivement en augmentant les doses, les nerfs sensitifs, le nerf moteur et la fibre lisse qui sont aussi impressionnés par des doses non convulsivantes;

2° A dose toxique, nous voyons le nerf moteur atteint le premier en perdant ses fonctions, puis viennent en second rang la fibre striée, le nerf sensitif. En augmentant les doses, nous trouvons la fibre cardiaque; la cellule excito-motrice de la moelle, la fibre lisse perdent leurs fonctions; les éléments figurés du sang ne viennent qu'en dernier rang, c'est-à-dire qu'ils ne perdent leurs fonctions qu'aux doses les plus élevées.

HYPOTHÈSE SUR LA DIFFÉRENCE

DE

Causes de la mort de la grenouille et des animaux à sang chaud, sous l'influence de la strychnine.

Dans nos expériences, nous avons vu que sous l'influence de certaines doses de strychnine les grenouilles avaient des convulsions et qu'elles tombaient ensuite en état de résolution musculaire complète, puis au bout d'un certain temps succédaient de nouvelles convulsions. L'animal survivait pour les doses de 0 gr. 0005 à 0 gr. 01 et mourait avec les doses de 0 gr. 02 à 0 gr. 05.

Nous avons vu aussi que le nerf moteur est le premier élément anatomique qui perd sa fonction sous l'influence de la strychnine.

Que les animaux à sang chaud meurent peu après la période des convulsions et que la respiration cesse avant le cœur.

Qu'au contraire les grenouilles peuvent survivre pendant des jours entiers dans l'état de résolution musculaire complète, sans mouvement respiratoire, et qu'elles ne succombent que par le cœur.

Or, en rapprochant ces faits antérieurs et en nous rémémorant nos connaissances générales de physiologie, il nous semble que l'on peut arriver à l'hypothèse suivante pour expliquer la différence que l'expérimentateur fait constater dans la cause de la mort de la grenouille d'une part, et d'autre part du pigeon, du lapin et du cobaye.

Chez la grenouille, comme chez les trois animaux à sang chaud, l'élément anatomique, qui perd le premier sa fonction, est bien le nerf moteur. Or, nous savons que les animaux à sang chaud ne peuvent se passer de la fonction de ce nerf, qui est indispensable à la respiration, et supprimer la respiration, c'est donner la mort à l'animal.

La grenouille, au contraire, grâce à sa respiration cutanée, peut suppléer à la respiration thoracique, et la perte de fonction du nerf moteur n'est plus pour elle une cause de mort, elle est simplement condamnée à l'immobilité. Il faut qu'elle succombe, qu'un autre élément anatomique soit atteint, et cet élément anatomique est la fibre cardiaque.

D'après cette hypothèse, la mort des animaux à sang chaud a lieu par la suppression de la respiration due à la perte de fonction du nerf moteur.

La mort de la grenouille ne survient que lorsque la quantité de strychnine est suffisante pour entraîner la perte de fonction de la fibre cardiaque.

Explication probable des convulsions de retour

observées chez la grenouille.

Nous avons vu que sous l'influence de certaines doses de strychnine, la grenouille a des convulsions, puis tombe dans un état de révolution musculaire complète. Elle semble avoir perdu toute sensibilité, les réflexes sont supprimés. Cet état peut se prolonger un ou plusieurs jours, puis peu à peu on la voit répondre aux excitations et très rapidement prendre une nouvelle période de convulsions. Ce sont là les convulsions dites *convulsions de retour*. Après elles, l'animal peut survivre ou succomber, dans ce dernier cas il a toujours survécu de quatre ou six jours après l'injection.

Nous rappelons que les convulsions de retour s'observent avec les doses de 0 gr. 005 à 0 gr. 05 et que jusqu'à 0 gr. 01 il y a survie, qu'au contraire l'animal succombe à partir des doses de 0 g 02 par kilogramme.

Nous rappelons également que ces convulsions de retour ne s'observent ni chez le pigeon, ni chez le lapin, ni chez le cobaye.

Comment expliquer ces convulsions de retour chez la grenouille?

Dans le chapitre précédent, nous avons démontré que la résolution musculaire était due à la perte de fonction du nerf moteur. La grenouille ayant une respiration cutanée supplée à cette perte de fonction et la strychnine s'élimine insensiblement. Il arrive un moment où la dose contenue dans l'organisme de l'animal n'est pas assez forte pour paralyser la fonction du nerf moteur, et 24 ou 48 heures plus tard, la grenouille qui n'est que sous l'influence d'une dose convulsivante a de nouvelles convulsions.

Avec des doses de 0 gr. 10 par kilogramme, la fibre cardiaque perd sa fonction et l'animal succombe sans avoir de convulsions de retour parce qu'il ne peut se passer de la circulation pendant un temps suffisant pour permettre d'éliminer le toxique. Telle nous paraît être l'explication de ces convulsions de retour.

Il n'en est pas de même pour les animaux à sang chaud. La perte de fonction du nerf moteur supprimant la respiration thoracique, l'animal qui ne peut se passer de sa respiration n'a pas le temps d'éliminer la strychnine, aussi ne voyons-nous pas de convulsions de retour.

Nous arrivons aux conclusions suivantes :

1° Que les convulsions de retour observées chez la grenouille sont dues à ce que pendant la période de résolution musculaire il s'élimine une quantité de toxique suffisante pour que celle qui reste dans l'organisme ne puisse plus priver le nerf moteur de sa fonction.

2° Que les convulsions de retour ne peuvent s'observer chez les animaux à sang chaud, parce que ces derniers mourant par la perte du nerf moteur n'ont pas le temps d'éliminer une quantité suffisante du toxique.

RAPPORT

Entre l'ordre de sensibilité des principaux éléments anatomiques

ET LES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Nous sommes déjà arrivé aux conclusions suivantes :

1° Que sous l'influence du sulfate de strychnine, les éléments anatomiques sont impressionnés dans l'ordre suivant : *Cellules excito-motrices ; nerfs sensitifs* et *sensoriels ; nerf moteur ; fibre striée ; fibre lisse ; fibre cardiaque* et *éléments figurés du sang* ;

2° Que l'action des doses thérapeutiques, c'est-à-dire celles qui sûrement ne sont pas convulsivantes arrivent jusqu'à la fibre lisse et qu'elles restent sans action sur la fibre cardiaque et les éléments figurés du sang.

Or, nous allons le voir, de même que pour l'émitine et l'ergotine, on peut établir un rapport entre l'action de la strychnine sur ces éléments et ses principales applications thérapeutiques.

A l'action de la strychnine sur la cellule excito-motrice, peut se rattacher son utilité dans l'asthénie,

tout particulièrement dans l'asthénie grippale et aussi dans l'anémie et la chloro-anémie.

A son action sur les nerfs sensitif et sensoriels se rattachent ses effets dans l'anesthésie, l'hypothermie, la surdité, l'empoisonnement mercuriel et plombique.

A son action sur le nerf moteur se rattachent ses applications contre les diverses névrites alcooliques ; l'atrophie musculaire, la paralysie consécutive à la diphtérie.

A son action sur la fibre striée et la fibre lisse, se rattachent ses applicatioos dans la métrorrhagie en agissant comme vaso-constrictive, les affections de l'estomac, la diarrhée chronique, la constipation, la chute du rectum, l'incontinence d'urine. En agissant sur la moelle, la strychnine réveille toutes les fonctions de l'organisme et montre ainsi son importance thérapeutique. Peut-on se baser sur l'ordre de sensibilité des divers éléments anatomiques pour graduer les doses ?

De ce que la substance grise de la moelle m'a paru plus sensible que la fibre lisse, doit-on en conclure qu'il faudrait donner une dose moindre pour agir sur la première que sur cette dernière ?

Je ne crois pas devoir l'affirmer, mais à coup sûr, l'obligation dans laquelle nous met l'ordre de sensibilité, de ne pouvoir agir sur la fibre lisse qu'à la condition d'agir sur l'axe gris crée une contre indication formelle à son emploi toutes les fois que nous aurons à ménager l'excitabilité de cette dernière.

En résumé, du rapide aperçu que je viens de faire, je crois pouvoir conclure que les principales applications que la clinique a faites de la strychnine sont facilement expliquées par l'ordre de sensibilité des divers éléments anatomiques à cet agent, tel qu'il résulte des faits expérimentaux.

Conclusions

Au point de vue expérimental.

1° Les doses minima mortelles de strychnine sont : pour la grenouille, 0 gr. 02; pour le lapin, 0 gr. 007; pour le pigeon, 0 gr. 003, et pour le cobaye, 0 gr. 01.

2° Pour étudier les effets thérapeutiques de cet alcaloïde, il ne faut employer que des doses inférieures aux précédentes, et, pour étudier les effets toxiques, il faut au contraire les dépasser.

3° Les effets thérapeutiques et toxiques dépendent de son action sur les divers éléments anatomiques.

4° La strychnine n'agit donc pas sur les organes, mais seulement sur les divers éléments anatomiques constituant un même tissu.

5° Les ordres de sensibilité et de toxicité de ces éléments à cet alcaloïde restent constants chez les divers vertébrés sur lesquels les études ont été faites, nous devons considérer comme très probable qu'ils restent les mêmes chez l'homme.

Au point de vue thérapeutique.

1° Les applications les mieux établies que la thérapeutique a faites de la strychnine sont expliquées par l'ordre dans lequel elle impressionne les principaux éléments anatomiques.

2° Il en est de même de ses effets toxiques qui se trouvent expliqués par l'ordre dans lequel les mêmes éléments anatomiques voient leurs fonctions être suspendues.

3° Enfin, ainsi se trouve établi, au moins pour cet agent, la grande utilité qu'il y a pour connaître ses effets thérapeutiques et toxiques, à commencer par l'étude de son action sur ces éléments.

Vu : *Le Président de la Thèse*,
MAUREL.

Vu : *Le Doyen*,
CAUBET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 1er juillet 1902.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
PERROUD.

BIBLIOGRAPHIE

Pelletier et Caventou.— Mémoire sur la strychnine, nouvel alcali végétal trouvé dans la fève de Saint Ignace et la noix vomique. (In Annal. de chimie et de physique, 1819, t. X, pages 142-176).

Ségalas. — Journal de physiologie expérimentale, 1822.

Ch. Richet. — Effets des doses massives chez les animaux, 1830.

Sandras. — Etude sur la strychnine. (In Gaz. méd. de Paris, 1830, pp. 161, 213, 231.

Balfour (J. H.). — Dissert. médica inauguralis de strychnia, 1831.

Rollande. — Bulletin de thérapeutique, t. I, 1831.

Stannius. — Muller's, Archives, 1837.

Bally — Considération sur la strychnine et sur son emploi thérapeutique. (In Bull. de thérapeutique t. XIV, 1838.

Petrequin. — Bull. de thérap., t. XVIII, 1840.

Ballota. — Gaz. médicale de Paris, 1845.

Cruveilhier. — Gaz. des hôpitaux, 1846.

Marshall--Hull. — Comptes rendus de l'Académie des sciences, t. XXIV, juin 1847.

Harley. — The Lancet, juin et juillet 1856.

HARLEY. — Comptes rendus de l'Académie des sciences, t. XLIII, 1856.

TRABUT. — Précis de botanique médicale.

DECHAMBRE. — Encyclopédie des sciences médicales, t. XII.

MARTIN, MAGRON et BUISSON.— Mémoires de la Société de biologie, t. V, 2e série ; t. 1, 3e série, 1858.

LEGROS et ONIMUS. — Comptes rendus de la Société de biologie, 1868.

DUPUY, CARVILLE et Cl. BERNARD. — Séances de la Société de biologie, 20 et 27 février 1875. (Journal de thérapeutique, 1876).

HUSEMANN — Arch. f. expérim. Pathol. und Pharmak., 1879.

Ch. RICHET. — De l'action de la strychnine à haute dose sur les mammifères. (In Comptes rendus de l'Académie des sciences, t. XCI, 1880).

VULPIAN. — Etude sur la strychnine, 1882.

DELAUNAY. — Comptes rendus de la Société de biologie, 1881.

RAVAGLIA. — Studio critico sperimentale intorno all' awelenamento per stricnina. Bologna, 1881.

VULPIAN. — Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses, p. 500, 2e fasc. 1882.

VULPIAN. — Comptes rendus de l'Académie des sciences, t. XCIV, 1882.

Dr E. MAUREL. — Recherches expérimentales sur les leucocytes, 5e fasc., pp. 12 à 23, 1892.

Toulouse. — Imp. Saint-Cyprien, allées de Garonne, 27.